

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. (3.3.6., 3.3.3.), профессора Сипрова Александра Владимировича на диссертационную работу соискателя Епишкиной Анны Алексеевны «Поиск эффективных механизмов контроля EGFR-опосредованного канцерогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Епишкиной А.А. посвящена актуальной теме – поиску путей повышения эффективности лечения злокачественных новообразований, в развитии которых задействован сигнальный путь рецептора эпидермального фактора роста. Хорошо известно, что злокачественные новообразования, ассоциированные с гиперэкспрессией EGFR, являются одной из мировых проблем последних десятилетий, требующей незамедлительного решения. В Российской Федерации в связи с развитием прецизионной морфологической и молекулярно-биологической диагностики с каждым годом наблюдается увеличение частоты выявляемости данной патологии, среди которой важное место занимают немелкоклеточный рак легкого, тройной негативный рак молочной железы, панкреатическая карцинома и др. При этом химиотерапия EGFR-позитивных злокачественных опухолей часто оказывается малоэффективной, так как очень быстро делящиеся клетки не успевают сформировать специфические рецепторы, поэтому химиопрепараты не имеют точки приложения.

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении этого вида неоплазий благодаря разработке новейших химиотерапевтических схем, созданию таргетной и иммунно-биологической терапии, направленной на ключевые сигнальные пути роста и прогрессии опухоли. Однако, в целом проблема не решена, что обусловлено как экономическими, так и

молекулярными особенностями патологии, особенно высоким мутационным потенциалом клеток. Поэтому всестороннее изучение патоморфологических особенностей формирования и развития EGFR-позитивных злокачественных опухолей и поиск, создание и изучение новых молекул молекулярно-направленного действия, которые обладали бы высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами, является одной из важных задач патологической анатомии и онкофармакологии.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Епишкиной А.А. применен комплексный подход к решению важной научной задачи по поиску подходов повышения эффективности лечения злокачественных новообразований, в развитии которых задействован EGFR сигнальный путь, и предложены пути ее решения. Диссертация представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, основаны на фактических данных и наглядно продемонстрированы в таблицах и рисунках.

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается обоснованным выбором цели и задач исследования, достаточным объемом экспериментального и клинического материала. Автором грамотно спланирован дизайн исследования, выбор методов исследования, применены современные методы статистического анализа полученных данных, на основании которых обобщались полученные результаты. Была аргументированно обоснована научная новизна, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность полученных диссертантом положений, выводов и рекомендаций обосновывается большим объемом исследуемого материала. Были использованы современные, высокочувствительные и специфичные методы исследования и способы оценки полученных с их помощью результатов, а также соответствующие задачам исследования методы статистической обработки. Принимая во внимание совокупность этих данных, достоверность в исследовании результатов не вызывает сомнения.

Новизна положений, выводов и рекомендаций: установлено высокое сродство 9-аммоний-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-ОН (ЛХТ-17-19) к киназному домену макромолекулы EGFR, проявляющееся за счет π - σ -связей между ароматическими ядрами фрагмента 1,2,3,4-тетрагидроакридин-1-ОН с аминокислотными остатками Leu820, Leu694 и Val702. В опытах *in vitro* в культурах бластомы желудка человека показано, что ингибирование EGFR сигнального пути под действием ЛХТ-17-19 формируется в зависимости от концентрации и связано со снижением внутриклеточной концентрации активной формы рецепторной тирозинкиназы дикого типа в клетках опухоли.

На разработанной и валидированной опухолеподобной трехмерной культуре EGFR-позитивного рака молочной железы был впервые описан феномен потери экспрессии эстрогеновых рецепторов и смены молекулярного паттерна органоидной опухоли в сторону более агрессивного тройного негативного варианта. При этом установлено сохранение противоопухолевой активности ЛХТ-17-19 в диапазоне концентраций от 0,5 до 60,0 мкМ на полученной платформе.

Патоморфологическая и молекулярно-генетическая валидация ксенографтного EGFR-экспрессирующего рака легкого человека позволила определить особенности реализации терапевтического эффекта курсового введения соединения дигидроакридона 9-аммоний-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-ОН L-2-гидрокси-бутандивата (соединение ЛХТ-17-19) в дозе 2 мг/кг в сутки в условиях целостного организма.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Впервые разработана воспроизводимая платформа ксенографтного немелкоклеточного рака легкого, пригодная для персонализированной трансляционной медицины и фундаментальных патоморфологических и фармакологических исследований. С использованием платформы у гуманизированных мышей BALB/nu/nu установлено противоопухолевое и антиметастатическое действие ЛХТ-17-19 как кандидата в антибластномное лекарственное средство. Показана взаимосвязь между развитием противоопухолевого эффекта ЛХТ-17-19 и подавлением экспрессии EGFR.

Полученные на инновационной органоидной модели тройного негативного рака молочной железы экспериментальные результаты, раскрывающие важнейшие механизмы канцерогенеза и ответа опухолевых клеток на производное дигидроакридон ЛХТ-17-19, после соответствующей клинической валидации могут транслироваться в практику.

Общая оценка содержания и структуры диссертации

Диссертационное исследование традиционно. Состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, главы с изложением полученных результатов, главы заключения, выводов и практических рекомендаций.

Работа изложена на 125 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 24 рисунками, 2 таблицами. Библиографический список состоит из 167 литературных источников, из которых 160 – иностранных. Автором во введении отражена актуальность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы. Проведен подробный анализ литературных источников, дизайн и методы исследования. Результаты исследования демонстрируют решение поставленных задач. Все полученные результаты подкреплены данными статистического анализа, проведенного с использованием современного пакета программного обеспечения с вычислением уровня достоверности для каждого показателя.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации. Автореферат полностью отражает объем проведенных исследований и содержание работы.

Основные положения диссертационного исследования и его выводы отражены в 13 научных работах, в том числе 5 научных статьях, опубликованных в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, из которых 4 статьи – в изданиях, индексируемых международными базами публикаций Web of Science и Scopus, 1 иной публикации по результатам исследования и 3 публикациях в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Замечания и вопросы

В диссертации встречаются некоторые стилистические и технические погрешности, не снижающие научной и практической значимости работы.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. В какой мере, с вашей точки зрения, применение органоидной модели при изучении противоопухолевой эффективности новых лекарственных веществ может конкурировать с животными моделями?
2. На чем основан выбор доз ЛХТ-17-19 и эрлотиниба и изучалась ли острая токсичность соединения ЛХТ-17-19, и при каких путях введения?
3. С чем Вы связываете эффективность соединения ЛХТ-17-19 в отношении немелкоклеточного рака легкого и может ли развиться химиорезистентность к данному веществу?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Епишкиной Анны Алексеевны на тему: «Поиск эффективных механизмов контроля EGFR-опосредованного канцерогенеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получено решение актуальной научной задачи по совершенствованию патоморфологических подходов к

регуляции канцерогенной внутриклеточной сигнализации с разработкой на этой основе потенциального кандидата в лекарственный препарат, имеющей важное междисциплинарное значение на стыке патологической анатомии и фармакологии, клинической фармакологии. По актуальности, новизне, практической значимости работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Епишкина Анна Алексеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» доктор медицинских наук (3.3.6., 3.3.3.), профессор

Александр Владимирович Сипров

«27» 11 2023 г.



Адрес: 430005, Российская Федерация, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68,
телефон: +7 (8342) 24-37-32
e-mail: mrsu@mrsu.ru